

POF 89/890532

FSU



REC'D 28 DEC 1999

WIPO PCT

Bescheinigung

DE 99/3324

Die ROBERT BOSCH GMBH in Stuttgart/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren und Vorrichtung zur Sterilisation von Gefäßen oder Gegenständen"

am 1. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 L 2/14 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 2. Dezember 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Wassmaier

Aktenzeichen: 199 03 935.6

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

R. 35252 Vt

Verfahren und Vorrichtung zur Sterilisation von Gefäßen
oder Gegenständen

Stand der Technik

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Sterilisation vorzugsweise von Gefäßen und Vorrichtungen zur Durchführung des Verfahrens nach dem Oberbegriff des Hauptanspruchs.

Es ist hinlänglich bekannt, zur Beseitigung von schädlichen Mikroorganismen oder Keimen in Gefäßen in der Medizin oder der Lebensmitteltechnologie, z.B. bei Ampullen, Schnappdeckelgläser, Septengläser oder sog. Vials physikalische oder chemische Verfahren einzusetzen. Beispielsweise können bei einem Wasserdampfverfahren mit einer wässrigen Vorreinigung die Gefäße über einen vorgegebenen Zeitraum heißem Wasserdampf ausgesetzt werden. Die Dauer des Prozesses erfordert große Anlagen, um in den Fertigungsfluss integriert hohe Stückzahlen sterilisieren zu können. Die Sterilisation muß vollständig erfolgen, d.h. unter Abtötung sämtlicher Keime. Die sterilisierten Ampullen müssen dabei vor dem Befüllen außerdem getrocknet werden, wodurch mit den dafür benötigten Trocknereinheit das Anlagenvolumen zusätzlich vergrößert wird. Diese Was-

serdampfsterilisation ist jedoch nicht in der Lage sog. pyrogene, d.h. entzündlich wirkende Abbauprodukte und Zellrestbestandteile von abgetöteten Keimen vollständig zu entfernen.

Aus der EP 0 377 788 A1 ist ein Verfahren bekannt, bei dem zur Sterilisation von Gegenständen ein Plasma mit einer elektromagnetischen Strahlung mit einer Frequenz von etwa 2,45 GHz erzeugt wird. Der Gegenstand wird hierzu vollständig einem Niederdruckplasma ausgesetzt und in einer Erweiterung auch mit einer zusätzlichen Wärmequelle bestrahlt.

Vorteile der Erfindung

Ein Verfahren zur Sterilisation von Gefäßen oder Gegenständen wird gemäß der Erfindung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Hauptanspruchs in vorteilhafter Weise derart ausgebildet, dass eine Plasmasterilisation durchgeführt wird, bei der ein räumlich und/oder zeitlich selektives Anregen des Plasmas in verschiedenen Bereichen, die an Wände des Gefäßes oder der Gegenstände anliegen, vorgenommen wird.

Mit der Erfindung ist es auf einfachen Weise möglich die Keimabtötung und das vollständige Entfernen von Pyrogenen in einem Verfahren zu integrieren, wobei die Verfahrenssicherheit in hohem Maße gewährleistet ist. Die erfindungsgemäße Plasmasterilisation ermöglicht mit sehr kurzen Prozeßzeiten bei der Durchführung des Verfahrens gleichzeitig die Abtötung von Keimen und die vollständige Beseitigung der eingangs erwähnten Pyrogene im Inneren wie auf der Außenwand der Gefäße. Eine abschließende Trocknung der Gefäße ist hierbei nicht notwendig.

Bei einer ersten Ausführungsform wird das Gefäß in eine Kammer geführt, in der zumindest nahezu ein Vakuum herstellbar ist. In das Innere des Gefäßes kann auf einfache Weise über eine von der Kammer abgeschirmte Zuleitung ein zur Anregung des Plasmas geeignetes Gas geführt werden, wobei der Gasdruckgradient im Inneren so eingestellt und gehalten wird, dass nur hier ein Plasma angeregt und eine vorgegebene Zeit aufrechterhalten wird. Der Gasdruckgradient und das Plasma im Inneren des Gefäßes werden bei dieser vorteilhaften Ausführungsform durch eine ausreichende Höhe des Druckwertes gegenüber dem Druckwert in der Kammer, auch mit einem vorgegebenen Abfluss des Abgases aus dem Gefäß in die Kammer, und einer anschließenden Absaugung aus der Kammer aufrecht erhalten.

Über die partiellen Druckwerte des Gases kann hierbei in vorteilhafter Weise die Anregung des Plasmas gesteuert werden. Bei einem zu geringem Druck können nicht genug Elementarteilchen angeregt bzw. ionisiert werden um eine Plasmaentladung aufrecht zu erhalten. Bei einem zu hohem Druck des Gases ist die mittlere freie Weglänge zu gering, um eine Aktivierung oder Anregung der Elementarteilchen zu bewirken.

Im einzelnen kann in einem ersten Verfahrensschritt die Kammer evakuiert werden und in einem zweiten Verfahrensschritt das Gas in das Gefäß zur Anregung des Plasmas im Inneren eingeleitet werden. In einem dritten Verfahrensschritt kann darüber hinaus anschließend das Gas in die Kammer geleitet werden zur Anregung des Plasmas in der Kammer und außen am Gefäß bei gleichzeitigem Erlöschen des Plasmas im Inneren des Gefäßes.

Bei einer zweiten vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Gefäß in eine Kammer geführt, in die das zur Anregung des Plasmas geeignete Gas geführt wird. Im Inneren des Gefäßes ist nunmehr über

eine von der Kammer abgeschirmte Zuleitung eine zumindest teilweise Evakuierung herstellbar, wobei der Gasdruckgradient im Inneren so eingestellt und gehalten wird, dass hier ein Plasma angeregt und eine vorgegebene Zeit aufrechterhalten wird.

Bei diesem gegenüber der ersten Ausführungsform des Verfahrens inversen Prozess wird somit der Gasdruckgradient und das Plasma im Inneren des Gefäßes durch eine ausreichende Tiefe des Druckwertes gegenüber dem Druckwert in der Kammer mit einem vorgegebenen Zufluss des Gases aus der Kammer in das Gefäß und einer anschließenden Absaugung aus dem Gefäß aufrecht erhalten.

Im einzelnen wird hier in einem ersten Verfahrensschritt die Kammer mit dem Gas versorgt und in einem zweiten Verfahrensschritt das Gefäß soweit evakuiert, dass über den Zufluss des Gases aus der Kammer die Anregung des Plasmas im Inneren erfolgt. In einem dritten Verfahrensschritt kann auch hier, wie in ähnlicher Weise oben erläutert, die Gaszufuhr in die Kammer gestoppt werden zur Anregung des Plasmas außen am Gefäß bei gleichzeitigen Erlöschen des Plasmas im Inneren des Gefäßes.

Dieses, zuletzt dargestellte, sog. inverse Prinzip hat den Vorteil, dass nur das kleinere Volumen, nämlich nur das Innere des zu sterilisierenden Gefäßes abgesaugt werden muss, während in der Kammer zunächst ein Grobvakuum ausreichend ist. Erst im zweiten Verfahrensschritt wird die Kammer abgesaugt.

Bei einer besonders vorteilhaften Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sitzt das Gefäß in der Kammer auf einem als Gefäßhalterung dienenden, innen offenen Konus auf. Der Konus weist außen im Bereich des Sitzes des hier offenen Gefäßes eine Leckage-Nut auf und ist innen über eine Zuleitung mit einer außerhalb der Kammer liegenden Gaszufuhr oder Pumpe verbindbar. An die

Kammer ist eine Pumpe zur Evakuierung und/oder eine Gaszufuhr für das anzuregende Gas anschließbar. Außen an der Kammer ist eine Plasmaquelle, vorzugsweise zur Abstrahlung von Mikrowellenenergie, angebracht. Die Frequenz der Mikrowellenstrahlung kann hierbei vorzugsweise auch in einem Bereich von 4,9 GHz liegen.

Um eine Vielzahl von Gefäßen zu sterilisieren können in vorteilhafter Weise die Gefäße in Glieder einer Kette zum Transport in die Kammer eingefädelt werden. Als Gefäßhalterung ist hier ein als Absaug- oder Gaszufuhrschiene dienendes Vierkant vorhanden, auf dem die Gefäße nahezu druckdicht mit einer vorgegebenen Leckage geführt werden. Das Vierkant ist dabei mit einer außerhalb der Kammer liegenden Gaszufuhr oder Pumpe, wie oben beschrieben, verbunden.

Bei einer weiteren automatisierbaren Vorrichtung sind vorteilhaft eine Vielzahl von Gefäßen in Löcher einer Transportbox zum Transport, gegebenenfalls mit einem Handhabungsautomaten oder Roboter, in die Kammer eingebracht. Die Gefäße sitzen in den Löchern mit ihren Öffnungen nahezu druckdicht mit einer vorgegebenen Leckage ein. Die Transportbox kann über einen Bodenflansch mit einer außerhalb der Kammer liegenden Gaszufuhr oder Pumpe wie oben verbunden werden.

Mit der Erfindung kann unter Einbeziehung der Vorrichtungen zur Durchführung des Sterilisationsverfahrens in vorteilhafter Weise das Anlagenvolumen bei hoher zu sterilisierender Stückzahl pro Zeiteinheit klein gehalten werden. Die Investitionskosten für die Vorrichtungen sind im Vergleich zu herkömmlichen Lösungen niedriger, wobei insbesondere ein kontinuierlicher Fertigungsfluß bei der Durchführung des Verfahrens realisierbar ist.

Es kann mit der Erfindung erreicht werden, dass eine nahezu sichere Kontrolle der Sterilisation auf einfache

Weise durchführbar ist. Es braucht lediglich das Leuchten des Plasmas mit einfachen optischen Mitteln überwacht zu werden um eine definitive Aussage über die Sterilisation zu erhalten. Durch die Anwendung eines Niedertemperaturplasmas mit einem hierzu geeigneten Gas ist es auch möglich Kunststoffgefäße oder -gegenstände mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zu sterilisieren, da die hier auftretenden Temperaturen in der Regel kleiner als 150 °C sind.

Diese und weitere Merkmale von bevorzugten Weiterbildungen der Erfindung gehen außer aus den Ansprüchen, einschließlich der rückbezogenen Unteransprüche, auch aus der Beschreibung und den Zeichnungen hervor, wobei die einzelnen Merkmale jeweils für sich allein oder zu mehreren in Form von Unterkombinationen bei der Ausführungsform der Erfindung und auf anderen Gebieten verwirklicht sein und vorteilhafte sowie für sich schutzfähige Ausführungen darstellen können, für die hier Schutz beansprucht wird.

Zeichnung

Ausführungsbeispiele von Vorrichtungen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Sterilisation von Gefäßen werden anhand der Zeichnung erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine schematische Ansicht einer Vorrichtung mit einem in einer Kammer angeordneten Gefäß, wobei in der Kammer ein Vakuum erzeugt wird;

Figur 2 eine schematische Ansicht einer Vorrichtung mit einem in einer Kammer angeordneten Gefäß, wobei im Gefäß ein Vakuum erzeugt wird;

Figur 3 eine schematische Ansicht eines Ausführungsbeispiels einer Transportvorrichtung für die zu sterilisierenden Gefäße und

Figur 4 eine schematische Ansicht einer Transportvorrichtung mit einer Transportbox für die zu sterilisierenden Gefäße.

Beschreibung der Ausführungsbeispiele

In Figur 1 ist ein erstes Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung 1 zur Plasmasterilisierung von Gefäßen 2 dargestellt. In einer gegen die umgebende Atmosphäre abschließbaren Kammer 3 (hier Vakuumkammer) erfolgt der Sterilisationsprozess, wobei das Gefäß 2 auf einem Konus 4 als Gefäßhalterung gehalten wird. Der Konus 4 weist außen eine Leckage-Nut 5 auf, die somit zwischen dem inneren Rand der Öffnung des aufliegenden Gefäßes 2 und der Außenwand des Konusses 4 liegt und eine, wenn auch geringe, Gasströmung zwischen der Kammer 3 und dem Inneren des Gefäßes 2 ermöglicht. Durch den innen offenen Konus 4 ist über eine Zuleitung 7 von außerhalb der Kammer 3, gesteuert mit einem Durchflussregler 6, ein Gas in das Gefäß 2 zuführbar. Außen an der Kammer 3 ist stilisiert eine Plasmaquelle 8, z.B. zur Erzeugung elektromagnetischer Wechselfelder, gezeigt und es ist weiterhin eine Pumpe 9 zur Absaugung von Gas aus der Kammer 3 vorhanden.

Das Prinzip des hier angewendeten Sterilisationsverfahrens beruht auf einem an sich bekannten physikalischen Prozess, der zur Erzeugung eines Plasmas aus einem permanenten Gas führt, wobei die Atome des Gases durch eine geeignete Energiezufuhr in ein Gemisch von Elektronen und Ionen umgewandelt werden. Die Energiezufuhr erfolgt hier bevorzugt durch die Beschleunigung der Ladungsträger der

Elementarteilchen, insbesondere der Elektronen, in elektrischen Feldern, die dem Plasma von außen mit der Plasmaquelle 8 aufgeprägt werden.

Gemäß der erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiele nach der Figur 1 und bei einem weiter unten beschriebenen zweiten Ausführungsbeispiel nach Figur 2 erfolgt dabei eine selektives Anregung des Plasmas. Durch zumindest zeitweise während der Verfahrensschritte hervorgerufene unterschiedliche Gasdrücke im Inneren des Gefäßes 2 und in der umgebenden Kammer 3 kann das Plasma gezielt entweder innen oder außen angeregt werden. Bei einem zu geringem Druck können nicht genug Elementarteilchen angeregt bzw. ionisiert werden um eine Plasmaentladung aufrecht zu erhalten. Bei einem zu hohem Druck des Gases ist die mittlere freie Weglänge zu gering, um den Elementarteilchen zwischen zwei Stößen genug Beschleunigungsstrecke oder Beschleunigungszeit zur Aktivierung oder Anregung und damit zur Ionisation zu lassen.

Beim ersten Ausführungsbeispiel nach der Figur 1 wird die ~~Kammer 3 mit der Pumpe 9 so abgepumpt, daß der Gasdruck~~ in ihrem Inneren der Kammer 3 für die Anregung eines Plasmas zu gering ist. In der Kammer 3 sind die zu sterilisierenden Gefäße 2 so gehalten, dass sie direkt mit ihrer Öffnung formschlüssig auf dem Konus 4 sitzen. Über die Zuleitung 7 strömt von außerhalb der Kammer 3, gesteuert durch den Durchflussregler 6, ein definierter Gasstrom aus beispielsweise Sauerstoff, gefilterte Luft, Wasserdampf, Wasserstoffperoxid-Dampf, Argon, Stickstoff, Tetrafluormethan, Schwefelhexafluorid o.ä., durch das Innere des Konusses 4 in das Gefäß 2. Dieser Gasstrom ist so eingestellt, dass im Inneren des Gefäßes 2 der Druck so groß wird, dass ein Plasma angeregt werden kann.

Um einen gewünschten Druckgradienten bzw. bei einem bestimmten Druck einen definierten Gasaustausch im Gefäß 2

nach der Figur 1 zu erhalten, wird über die Leckage-Nut 5 außen am Konus 4 das Gas, bzw. das Abgas des Plasmas, aus dem Gefäß 2 in die Kammer 3 abgesaugt. In Abhängigkeit von der durch den Konus 4 zuströmenden Gasmenge und dem Leitwert der Leckage-Nut 5 ist dabei der Druck des Gases im Gefäß 2 einstellbar. Möglich ist hier auch eine gesteuerte Leckage-Nut, beispielsweise mit einem Ventil. Das in die Kammer 3 durch die Leckage-Nut 5 zugeströmte Abgas wird dann mit der Pumpe 9 zur Erhaltung der Druckverhältnisse aus der Kammer 3 abgesaugt, wodurch somit ein Plasma selektiv nur im Inneren des zu sterilisierenden Gefäßes 2 erzeugt ist.

In einer besonders vorteilhaften weitergebildeten Ausführung dieses selektiven Sterilisationsprozesses wird die Kammer 3 nach der Figur 1 zuerst vollständig abgepumpt ohne einen Gasfluss in das Gefäß 2 oder die Kammer 3 einströmen zu lassen. Anschließend wird der Durchflussregler 6 zur Erzeugung eines definierten Gasstroms geöffnet, der in das zu sterilisierenden Gefäß 2 einfließt und im Inneren des Gefäßes 2 ein Plasma zündet, vorteilhafterweise durch Mikrowelleneinstrahlung der Plasmaquelle 8.

Wenn die gewünschte Sterilisationswirkung im Inneren des Gefäßes 2 erreicht ist, kann optional noch in der Kammer 3, also außerhalb des zu sterilisierenden Gefäßes 2, der Gasdruck erhöht werden, indem ein definierter Gasstrom desselben Gases, bzw. Gasgemisches, das durch die Zuleitung 7 fließt, oder gegebenenfalls auch durch einen zusätzlichen, hier nicht dargestellten Einlass in die Kammer 3 eingelassen wird, so dass ein Plasma auch hier angeregt werden kann. Das Plasma erlischt dabei im Inneren des Gefäßes 2 und wird außerhalb in der Kammer 3 angeregt. Mit diesem Verfahrensschritt lässt sich somit das Gefäß 2 auch an der, der Kammer 3 zugewandten Außenwand sterilisieren.

Dieser zuvor beschriebene Vorgang des nach außen Springens der Plasmabildung entsteht dadurch, dass ein Plasma sich nach außen abschirmt, d.h. die eingestrahlte Energie soweit absorbiert, dass die Energie außerhalb dieses Plasmas nicht ausreicht, um ein weiteres Plasma anzuregen. So schirmt das äußere Plasma in der Kammer 3 sich gegenüber der abgetrennten Gasatmosphäre im Inneren des zu sterilisierenden Gefäßes 2 ab und verhindert dort die Anregung eines Plasmas. Ist der Druck dabei in der Kammer 3 zu gering, aber im Inneren des Gefäßes 2 für ein Plasma ausreichend, so wird die eingestrahlte Energie im inneren Plasma des Gefäßes 2 weitgehend absorbiert. Da die Energie der Plasmaquelle 8 aber zuerst in die Kammer 3 eingestrahlt wird und erst dann durch die Wand des zu sterilisierenden Gefäßes 2, unter Umständen gedämpft, in das Innere des Gefäßes 2 gelangt, wird im anderen Fall das Plasma sofort außen am Gefäß 2 entstehen, wenn in der Kammer 3 der Gasdruck dafür ausreichend ist.

Bei dem zweiten Ausführungsbeispiel nach Figur 2 wird das anhand der Figur 1 beschriebene Prinzip umgekehrt; die im wesentlichen gleichwirkenden Bauteile sind jedoch mit den gleichen Bezugszeichen wie bei der Figur 1 versehen. Das zu sterilisierende Gefäß 2 wird hier direkt über den Konus 4 mit einer Pumpe 10 zur Bildung eines Vakuums im Gefäß 2 abgesaugt. Die Durchführung des Sterilisationsverfahrens mit diesem Ausführungsbeispiel erfolgt nun in der Weise, dass nachdem die Kammer 3 mit dem Sterilisationsgas, bzw. -Gasgemisch durch eine Gaszufuhr 11 geflutet ist, das zu sterilisierende Gefäß 2 soweit abgepumpt wird, dass ein Plasma durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Feldes, vorteilhafterweise eines Mikrowellenfeldes, im Inneren des Gefäßes 2 angeregt ist, während der Druck außerhalb des zu sterilisierenden Gefäßes 2 in der Kammer 3 für ein Plasma zu hoch ist (vgl. die Erläuterung weiter oben). Das Gas strömt dabei durch die Leckage-Nut 5 am Konus 4 der Gefäßhalterung in das Gefäß

